



REC'D 23 FEB 2004  
WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 24 OCT. 2003

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE'.

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIETE  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE  
26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

1er dépôt

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354\*02

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

#### page 1/2

**BRI**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 010501

REMISE DES PIÈCES		Réserve à l'INPI	NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE
DATE	13 DEC 2002		CABINET PLASSERAUD 84, rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09
LIEU	75 INPI PARIS		
N° D'ENREGISTREMENT	0216826		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	13 DEC 2002		
Vos références pour ce dossier (facultatif)	PA/BLO/SZ_BFF020354		

Confirmation d'un dépôt par télecopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
<b>2) NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale on demande de certificat d'utilité initiale	<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale	<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>

#### **3) TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION

<b>4) DECLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
<b>5) DEMANDEUR</b> (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -
Prénoms		
Forme juridique		Établissement Public, Scientifique et Technologique EPST
N° SIREN		<input type="text"/>
Code APE-NAF		<input type="text"/>
Domicile ou siège	Rue	3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cédex 16
	Code postal et ville	<input type="text"/>
	Pays	FRANCE Française
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)
Adresse électronique (facultatif)		
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		

BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILISATION

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE  
page 2/2

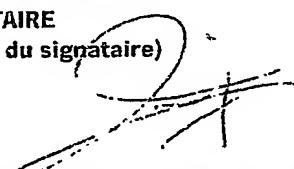
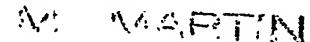
R2

REMISE DES PIÈCES		Réserve à l'INPI
DATE	13 DEC 2002	
LIEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	0215826	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

CB 540 W /300301

<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>( facultatif )</i>		PA/BLO/SZ_BFF020354
<b>6 MANDATAIRE</b>		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		
Cabinet PLASSERAUD		
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
84, rue d'Amsterdam		
Adresse	Rue	75009 PARIS
Code postal et ville		
N° de téléphone <i>( facultatif )</i>		
N° de télécopie <i>( facultatif )</i>		
Adresse électronique <i>( facultatif )</i>		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		
<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Établissement immédiat ou établissement différé		
Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques		
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		
Uniquement pour les personnes physiques		
<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> )		

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
---	--

<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> <i>(Nom et qualité du signataire)</i> Bertrand LOISEL 940311	<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
 	



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

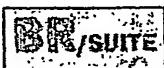
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*02

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1/1.

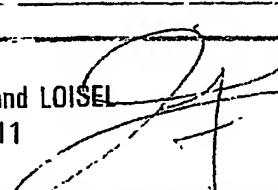


Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES	
DATE	13 DEC 2002
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0215826
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 8215 - 01/01

Vos références pour ce dossier (facultatif)		PA/BLO/SZ BFF020354
<b><input checked="" type="checkbox"/> DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date _____ N° Pays ou organisation Date _____ N° Pays ou organisation Date _____ N°
<b><input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	146 rue Léo-Saignat 33076 BORDEAUX Cédex
	Code postal et ville	
	Pays	FRANCE
Nationalité		Française
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<b><input checked="" type="checkbox"/> DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
<b><input checked="" type="checkbox"/> SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		 Bertrand LOISEL 940311
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET  
PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION

La présente invention concerne l'acquisition de signaux électromagnétiques. Elle concerne plus particulièrement l'acquisition de tels signaux reçus depuis une portion d'un corps, en particulier d'un corps humain ou animal, en réponse à une sollicitation électromagnétique externe.

Différentes méthodes d'acquisition de signaux sont connues, notamment dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces méthodes ont des caractéristiques communes.

Elles consistent généralement à soumettre le corps considéré à une induction magnétique  $B_0$  de forte intensité, typiquement entre 0,1 et 3 Tesla. Cette induction a pour effet d'orienter les moments magnétiques des protons de l'hydrogène contenu dans les molécules d'eau du corps dans une direction proche de la direction principale de l'induction magnétique  $B_0$ .

La portion du corps imagée est alors soumise à une onde de radiofréquence appliquée perpendiculairement à l'induction magnétique  $B_0$  et dont la fréquence est typiquement réglée à la fréquence de Larmor de précession du noyau d'hydrogène dans l'induction magnétique  $B_0$  considérée. Cette fréquence est proportionnelle à l'intensité de l'induction magnétique  $B_0$  et a pour spécificité de faire entrer en résonance les protons de l'hydrogène contenu dans les molécules d'eau du corps. A titre d'exemple, pour une induction  $B_0$  de 1 Tesla, la fréquence de Larmor correspondante est voisine de 42 MHz.

Immédiatement après l'émission de cette onde de radiofréquence, les moments magnétiques ayant été soumis à l'onde se mettent à osciller autour de leur position d'équilibre pour reprendre une position dans leur direction d'origine, proche de celle de l'induction magnétique  $B_0$ . Ce phénomène est connu sous le nom de relaxation des protons.

Pendant la relaxation, chaque proton de l'eau entré en résonance crée de ce fait un signal électromagnétique relativement faible, appelé signal de résonance magnétique. Une détection de ce signal peut alors être faite grâce à

un module de détection approprié.

Des gradients de l'induction magnétique  $B_0$  peuvent être utilisés dans différentes directions de l'espace, de manière à avoir des valeurs d'induction différentes entre deux points de l'espace correspondant chacun à un volume élémentaire du corps considéré.

L'utilisation de gradients de l'induction magnétique  $B_0$  permet donc la localisation spatiale du signal. L'étape de codage de l'espace par les gradients s'effectue entre l'excitation des protons et le recueil du signal de résonance magnétique.

Ces principes de base donnent lieu à des méthodes d'exploitation différentes de manière à permettre la réalisation d'une image sélective pour un élément choisi du corps observé, par exemple un vaisseau sanguin.

Dans une première méthode dite du « temps de vol », les ondes de radiofréquence sont émises de façon répétée et régulière, dans un train d'impulsions. La répétition de ces ondes est réglée pour être suffisamment fréquente pour que la relaxation des protons n'ait pas le temps de s'exécuter entièrement avant l'émission de l'onde suivante. Ce phénomène de saturation implique que le signal de résonance magnétique est fortement réduit. Il permet quasiment d'éliminer les signaux émis par les protons immobiles, c'est-à-dire typiquement les protons faisant partie de tissus du corps considéré.

En revanche, des protons mobiles qui pénètrent dans la zone considérée sans avoir été soumis précédemment au train d'impulsions, entrent en résonance et créent un hypersignal de résonance magnétique qu'il est possible de détecter. Les protons mobiles sont typiquement les protons contenus dans l'eau du sang en circulation.

Cette méthode du temps de vol permet donc de distinguer les protons mobiles relaxés et les protons immobiles saturés et permet ainsi d'isoler un signal sélectif correspondant par exemple à une activité sanguine. Les applications de cette méthode se situent en particulier dans le domaine de l'angiographie, puisqu'elle permet de détecter un signal provenant d'un vaisseau sanguin notamment.

Elle est cependant limitée à l'analyse de vaisseaux sanguins de faible longueur et à débit élevé, puisque, dans le cas contraire, les protons contenus dans le sang circulant dans ces vaisseaux subissent rapidement une saturation, comme les protons des tissus environnants.

5        Une deuxième méthode dite de « contraste de phase » tire profit de la relation existant entre la phase du signal de résonance magnétique détecté et la vitesse de déplacement des protons dans le corps considéré pour permettre une détection des vaisseaux sanguins à l'intérieur du corps. Cette méthode présente toutefois des inconvénients, dans la mesure où une estimation  
10      préalable de la vitesse de circulation dans les vaisseaux est nécessaire. En outre, la phase étant une quantité s'exprimant à  $2\pi$  près, une ambiguïté demeure sur la vitesse effective déduite à partir d'un signal de résonance magnétique.

Ces deux premières méthodes sont donc basées sur des  
15      caractéristiques liées à un déplacement, notamment du sang dans le corps. Elles trouvent ainsi une application dans le domaine de l'angiographie. En revanche, elles ne permettent pas de détecter un élément statique ou quasi statique particulier du corps. Elles ne peuvent donc pas servir de base à la constitution d'une image pour un organe ou pour un type de cellule particulier.

20       Une troisième méthode s'est imposée ces dernières années dans le domaine de l'angiographie. Elle comprend une étape d'injection d'un produit de contraste dans un corps. En général, le produit de contraste utilisé est le Gadolinium fixé à un chélateur comme le DOTA (ou tétra-azacyclododécane-tétra-acétate), ou le DTPA (ou diéthylène-triamine-penta-acétate). Le chélateur  
25      est une cage moléculaire entourant le Gadolinium et permettant de limiter sa toxicité pour le corps où il est injecté. Ce produit a pour effet de diminuer le temps de relaxation des protons qui se trouvent à proximité. En effet, le produit de contraste contient des électrons célibataires non appariés ayant un effet paramagnétique qui agit sur les protons de l'eau.

30       Cette augmentation de la relaxation des protons permet de limiter la saturation dans la zone où le produit injecté se situe. Le signal de résonance magnétique résultant est donc fortement augmenté. A l'inverse, les protons

n'étant pas à proximité immédiate du Gadolinium conservent un temps de relaxation inchangé et génèrent donc un signal de résonance magnétique inférieur.

5 Dans un premier temps après injection, le produit de contraste se déplace dans les vaisseaux sanguins, sans être absorbé par les tissus environnants. Une détection des signaux de résonance magnétique permet donc une distinction entre les vaisseaux sanguins et les tissus environnants ainsi que la constitution d'une image faisant apparaître cette distinction.

Cependant, cette technique présente également des inconvénients. En 10 particulier, le Gadolinium paramagnétique, en plus de son action sur le temps de relaxation des protons, crée des micro gradients d'induction magnétique entraînant des distorsions locales de l'induction magnétique auquel est soumis le corps. Les fréquences des ondes émises sont dispersées. Cet effet peut provoquer la perte de certains signaux. Dans le cas où les signaux de 15 résonance magnétique sont utilisés pour constituer une image d'une zone du corps considéré, celle-ci sera donc difficile à interpréter. Il en résulte une limitation de la résolution spatiale des images obtenues par cette technique : cette méthode ne permet pas une suppression totale des signaux issus des tissus dépourvus de produit de contraste.

20 Un but de la présente invention est de fournir une méthode d'acquisition de signaux de résonance magnétique limitant les problèmes rencontrés dans les techniques ci-dessus.

Un autre but de l'invention est de permettre une acquisition des 25 signaux depuis une zone d'étude choisie, indépendamment de son type. Par exemple, la zone d'étude peut contenir des protons sensiblement mobiles ou sensiblement immobiles. Il peut s'agir d'un vaisseau sanguin, d'un réseau vascularisé, mais aussi d'un organe, d'un ensemble de cellules, ou autre.

L'invention propose ainsi un procédé d'acquisition de signaux électromagnétiques reçus depuis une portion au moins d'un corps placé dans 30 un système comprenant des moyens pour générer une induction magnétique  $B_0$ , ladite induction magnétique comprenant des gradients dans certaines directions de l'espace, des moyens pour émettre des séquences d'impulsions

d'ondes de radiofréquence perpendiculaires à l'induction magnétique  $B_0$  dans une gamme de fréquences réglables et des moyens pour détecter des signaux électromagnétiques reçus depuis ladite portion du corps. Le procédé comprend les étapes suivantes :

- 5        /a/      injecter une quantité de produit de contraste dans ladite portion du corps, apte à se fixer provisoirement ou à transiter dans une zone d'étude de ladite portion du corps, ledit produit de contraste comprenant au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau ;
- 10      /b/      exciter ladite portion du corps, à l'aide d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglées en fonction de l'induction magnétique  $B_0$  et du déplacement chimique pour certaines au moins desdites ondes de radiofréquence ;
- 15      /c/      détecter, en cohérence avec l'excitation de l'étape /b/, des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps, lesdits signaux correspondant sensiblement à des signaux de résonance magnétique des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

Le déplacement chimique assuré par le produit de contraste entraîne un décalage de la fréquence de résonance des protons de l'hydrogène contenus dans l'eau à proximité du produit de contraste injecté. Ce décalage en fréquence permet d'obtenir un signal sélectif des protons déplacés chimiquement lors d'une sollicitation radiofréquencelle tenant compte de ce décalage. Un tel signal sélectif peut avantageusement servir de base à la constitution d'une image.

25      La zone d'étude envisagée ici peut être de différents types, comme par exemple un vaisseau sanguin, un ensemble de cellules exprimant un gène, une zone tumorale, ou autre.

30      L'invention propose également un produit de contraste destiné à être injecté dans une portion au moins d'un corps en vue d'une acquisition de signaux électromagnétiques depuis ladite portion du corps. Ce produit comprend au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau.

L'élément compris dans le produit de contraste peut être avantageusement un lanthanide, par exemple du Dysprosium, du Praséodyme et/ou de l'Europium éventuellement fixés à un chélateur, ou tout autre élément capable d'induire une modification de la fréquence de résonance.

5        D'autres particularités et avantages de la présente invention apparaîtront dans la description ci-après d'exemples de réalisation non limitatifs, en référence au dessin annexé, dans lequel la figure unique est une représentation simplifiée d'une zone d'étude à laquelle l'invention est appliquée.

10      Selon l'invention, une quantité de produit de contraste est injectée dans un corps 4, qui peut être par exemple un corps humain ou animal, mais qui peut également être un corps inerte. L'injection est faite de manière à ce que le produit de contraste se fixe au moins provisoirement ou transite dans une zone d'étude 1. Dans le cas d'un corps humain par exemple, le produit de contraste 15 peut être injecté par voie intraveineuse. La zone d'étude peut alors comprendre un vaisseau sanguin 2 par lequel le produit de contraste transite, ainsi que les tissus 3 qui avoisinent ce vaisseau.

20      Les différentes étapes du procédé décrit ci-après doivent avoir lieu rapidement après injection du produit de contraste de manière à ce que ce dernier reste essentiellement confiné dans la zone pour laquelle on souhaite recueillir un signal de résonance magnétique, c'est-à-dire dans l'exemple illustré sur la figure, le vaisseau 2, mais pas les tissus 3 qui l'entourent.

25      Le produit de contraste utilisé selon l'invention a comme propriété d'effectuer un déplacement chimique sur les protons de l'hydrogène se trouvant à sa proximité. En effet, un tel produit contient des atomes, dont le nuage électronique est susceptible de modifier l'induction magnétique locale subie par le noyau observé. Les protons se trouvant à proximité du produit de contraste, par exemple les protons contenus dans l'hydrogène de l'eau du sang circulant dans le vaisseau 2, sont soumis à cette induction magnétique.

30      Si les protons en contact avec le produit de contraste sont soumis à une induction magnétique  $B_0$ , leur fréquence de résonance n'est plus la fréquence de Larmor  $\nu_0$  proportionnelle à l'amplitude de  $B_0$ , mais une

fréquence  $\nu_1$  décalée par rapport à  $\nu_0$ . A titre illustratif, si le déplacement chimique créé par le produit de contact est de 3,5 parties par millions (ppm), on a la relation fréquentielle suivante :  $\nu_1 - \nu_0 = 3,5 \cdot 10^{-6} \times \nu_0$ . Pour une induction magnétique  $B_0 = 1,5$  T, on a une fréquence de Larmor  $\nu_0 = 63$  MHz et on obtient donc un décalage fréquentiel  $\nu_1 - \nu_0 \approx 220$  Hz, entre les protons à proximité ou non du produit de contraste.

Il faut noter que la propriété de déplacement chimique n'est pas inhérente à tous les produits. En particulier, le Gadolinium, utilisé couramment comme agent de contraste pour ses propriétés de réduction du temps de relaxation des protons comme expliqué en introduction, ne provoque pratiquement pas de déplacement chimique. En revanche, trois autres éléments de la famille des lanthanides sont remarquables pour leur action de déplacement chimique. Il s'agit du Dysprosium (Dy), du Praséodyme (Pr) et de l'Europium (Eu).

Par exemple, pour ce qui est du Dysprosium, le déplacement chimique créé  $\Delta$  (en ppm) est proportionnel à la concentration de Dysprosium (en millimoles par litre), avec un coefficient de proportionnalité de 0,185, soit  $\Delta = 0,185 * [\text{Dy}]$ .

De façon classique, on utilise des cages pour entourer les lanthanides de manière à limiter leur toxicité, comme c'était le cas pour le Gadolinium. Ces cages sont typiquement des chélateurs comme le DOTA ou le DTPA. Le produit de contraste utilisé est donc avantageusement un chélate de lanthanide apte à générer un déplacement chimique, tels que Dy-DOTA, Dy-DTPA, Pr-DOTA ou Pr-DTPA.

Le corps 4 est placé, immédiatement avant ou après injection du produit de contraste, dans un système qui entoure une portion du corps et qui est capable de générer une induction magnétique  $B_0$  de forte amplitude. Cette induction comprend des gradients dans des directions principales de l'espace en fonction du type d'information qu'on souhaite acquérir. Par exemple, si l'on veut obtenir des signaux de résonance magnétique pour des volumes élémentaires dans l'espace à trois dimensions, il conviendra d'introduire des gradients de codage  $G_x$ ,  $G_y$  et  $G_z$  de l'induction magnétique  $B_0$  dans trois

directions ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) principales perpendiculaires de l'espace, de façon connue en soi. Par cette technique, on assure des valeurs d'induction magnétique différentes entre des volumes élémentaires du corps 4.

Le système dans lequel est placé le corps 4 possède également un émetteur de séquences d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglables pouvant être plus ou moins sélective, selon la durée d'émission des ondes correspondantes. Ces ondes RF sont émises perpendiculairement à la direction de l'induction magnétique  $B_0$ . Lorsqu'une onde est émise à une fréquence correspondant à la fréquence de résonance des protons, ces derniers sont alors sortis de leur position d'équilibre dans une direction proche de celle de l'induction  $B_0$ , puis ils reviennent progressivement dans cette position d'équilibre.

Selon l'invention, les protons à proximité du produit de contraste injecté ont une fréquence de résonance décalée par rapport à la fréquence de Larmor habituelle. On tire alors profit de cette particularité pour recueillir des signaux électromagnétiques seulement depuis ces protons déplacés chimiquement.

Pour cela, au moins deux méthodes peuvent être envisagées. Selon un premier mode de réalisation, on émet une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence avec une fréquence réglée sélectivement à la valeur de la fréquence décalée du fait du déplacement chimique, c'est-à-dire  $\nu_1$  selon la notation adoptée plus haut.

A l'issue de chaque émission d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence, un module de réception détecte et évalue le signal de résonance magnétique émis. Selon le principe exposé ci-dessus, seuls les protons du vaisseau 2 de l'exemple illustré sur la figure entrent en résonance et génèrent un signal de résonance magnétique. Les autres protons qui ne sont pas à proximité du produit de contraste injecté, c'est-à-dire typiquement les protons présents dans les tissus 3, ne génèrent quasiment aucun signal.

Ainsi, si l'on effectue une image de la zone d'étude 1, par exemple dans un plan de l'espace, en tirant profit des gradients de l'induction magnétique, et où chaque point de l'image correspond sensiblement à une valeur de signal détectée, en fonction de sa position géographique dans le plan

considéré selon un codage spatial classique, on peut nettement distinguer les zones où le produit de contraste s'est fixé. On obtient ainsi une image où le vaisseau 2 sera visible, tandis que les tissus 3 seront invisibles.

Ce mode de réalisation est donc tout-à-fait avantageux. Il présente 5 cependant l'inconvénient de nécessiter une séquence d'émissions radiofréquence sélectives en fréquence, ce qui impose une durée d'émission importante. Lorsque la zone d'étude est importante, la durée d'acquisition des signaux peut s'avérer pénalisante.

Un deuxième mode de réalisation avantageux permet de limiter la 10 durée d'acquisition des signaux de résonance magnétique. Il consiste à utiliser une séquence d'émission d'impulsions d'ondes de radiofréquence, comprenant une première série d'impulsions d'ondes sélectives réglée à une fréquence correspondant sensiblement à la fréquence de Larmor pour les protons de l'eau non déplacés chimiquement, c'est-à-dire les protons des tissus 3 dans 15 l'exemple illustré. Ces ondes sont émises avec une durée suffisante pour saturer les protons concernés, si bien que ces protons n'émettent plus de signal de résonance magnétique significatif à l'issue de la première série d'impulsions d'ondes.

La séquence d'émission d'ondes de radiofréquence comprend en outre 20 une seconde série d'impulsions d'ondes peu sélectives en fréquence, chaque onde de la séquence étant émise sur une courte durée. La gamme de fréquences couverte par ces ondes comprend la fréquence de résonance des protons déplacés chimiquement, c'est-à-dire des protons du vaisseau 2. Ainsi, 25 seuls ces derniers protons entreront en résonance à l'émission de la seconde série d'ondes, les protons des tissus 3 étant saturés. Cela permet de recueillir rapidement les signaux en provenance des seuls protons du vaisseau 2.

De cette façon, on isole avec précision les signaux émis par les 30 protons déplacés chimiquement. De plus, les produits de contraste utilisés avec du Dysprosium, du Praséodyme ou de l'Europium n'ont qu'une action limitée sur la distorsion de l'induction magnétique dans la zone d'étude, par création de micro gradients d'induction magnétique, contrairement au Gadolinium. Les images obtenues par application de cette technique ont donc

potentiellement une résolution spatiale supérieure aux techniques connues utilisant les chélates de Gadolinium.

Comme cela a été décrit plus haut, on connaît le déplacement chimique engendré par une injection du produit de contraste, par exemple le 5 Dysprosium, en fonction de la concentration de ce dernier. Cette connaissance préalable peut permettre de sélectionner précisément la fréquence de l'onde à émettre dans la zone d'étude. Toutefois, dans un autre mode de réalisation avantageux, il est possible de déterminer la fréquence résultant du déplacement chimique sans connaissance préalable. Pour cela, on soumet la 10 zone d'étude 1 du corps 4 à des ondes successives dans un large spectre de radiofréquences et l'on détecte les signaux de résonance magnétique générés par la zone d'étude en réaction à chacune de ces ondes. On en déduit alors la fréquence principale qui fait entrer en résonance les protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

15 On a considéré jusque là que la zone d'étude 1, illustrée sur la figure, comprenait un vaisseau sanguin 2 entouré par des tissus 3. Cette représentation permet d'envisager des applications de la présente invention dans le domaine de l'angiographie.

Cependant, l'invention peut également s'appliquer à d'autres types de 20 zones d'étude. En particulier, la zone d'étude peut comprendre une cible, qui peut être par exemple une cellule, une molécule, une protéine, ou un ensemble de cibles du corps considéré, tel qu'un ensemble de cellules exprimant un gène.

Dans ce cas de figure, on attache avantageusement une molécule 25 ciblante connue au produit de contraste injecté dans le corps, de manière à ce que ce dernier se fixe provisoirement au niveau de la cible. Les étapes décrites précédemment peuvent alors être mises en œuvre, de façon à acquérir des signaux de résonance magnétique en provenance de la cible uniquement, à l'exclusion de certains tissus environnants dans lesquels le produit de contraste 30 ne s'est pas fixé. Ce mode de réalisation est particulièrement avantageux et trouve des applications dans le domaine de l'imagerie cellulaire et moléculaire, par exemple pour étudier *in vivo* l'expression de gènes, pour localiser une

activité biologique particulière, ou autre.

La zone d'étude peut aussi être une zone d'angiogenèse, par exemple une zone tumorale. Une telle zone comprend généralement un réseau vascularisé, dont l'indice de vascularisation donne une indication sur le 5 caractère malin ou bénin de la tumeur.

Dans un mode de réalisation, l'invention permet de déterminer un tel indice de vascularisation. A cet effet, le chélate de lanthanide utilisé comme produit de contraste, est injecté pour se fixer provisoirement dans la zone tumorale. Comme décrit précédemment, on peut effectuer un spectre dans 10 cette zone d'étude, c'est-à-dire émettre des ondes de radiofréquence successives à l'intérieur d'un large spectre de fréquences. On en déduit la fréquence de résonance des protons situés dans le réseau vascularisé présent dans la zone tumorale, qui est sensiblement la fréquence pour laquelle on a recueilli des signaux de résonance magnétique (en dehors de la fréquence de 15 Larmor classique des protons de l'eau n'ayant pas subi de déplacement chimique). Avantageusement, cette opération peut être effectuée à plusieurs reprises à des instants successifs pour permettre de suivre une évolution dans le temps de cette fréquence de résonance.

Comme cela a été indiqué plus haut, le déplacement chimique 20 provoqué par le produit de contraste, par exemple à base de Dysprosium, est proportionnel à la concentration du Dysprosium. La détermination de la fréquence de résonance dans la zone tumorale, qui est elle-même proportionnelle au déplacement chimique, donne alors une indication de la concentration de produit de contraste fixé dans la zone étudiée. On comprend 25 donc que cette indication constitue un indice de vascularisation, pouvant être pris en compte dans une analyse ultérieure de la tumeur.

De la même façon que dans les cas précédents, une acquisition des 30 signaux de résonance magnétique provenant de la zone tumorale peut être effectuée, de manière à caractériser plus en détail le réseau vascularisé présent dans la zone tumorale. Une image de la zone peut également être obtenue à partir de cette acquisition.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'acquisition de signaux électromagnétiques reçus depuis une portion au moins d'un corps (4) placé dans un système comprenant des moyens pour générer une induction magnétique  $B_0$ , ladite induction magnétique comprenant des gradients ( $G_x, G_y, G_z$ ) dans certaines directions de l'espace, des moyens pour émettre des séquences d'impulsions d'ondes de radiofréquence (RF) perpendiculaires à l'induction magnétique  $B_0$  dans une gamme de fréquences réglables et des moyens pour détecter des signaux électromagnétiques reçus depuis ladite portion du corps, le procédé comprenant les étapes suivantes :
  - /a/ injecter une quantité de produit de contraste dans ladite portion du corps, apte à se fixer provisoirement ou à transiter dans une zone d'étude (1) de ladite portion du corps, ledit produit de contraste comprenant au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau ;
  - /b/ exciter ladite portion du corps, à l'aide d'une séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence dans une gamme de fréquences réglées en fonction de l'induction magnétique  $B_0$  et du déplacement chimique pour certaines au moins desdites ondes de radiofréquence ;
  - /c/ détecter, en cohérence avec l'excitation de l'étape /b/, des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps, lesdits signaux correspondant sensiblement à des signaux de résonance magnétique des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'élément apte à provoquer un déplacement chimique et compris dans le produit de contraste comprend un lanthanide.
3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel le lanthanide est choisi parmi l'un au moins du Dysprosium, du Praséodyme et de l'Europium.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le produit de contraste comprend en outre une cage incorporant l'élément apte à provoquer un déplacement chimique, telle que du DOTA ou du DTPA.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre une étape de constitution d'une image à partir des signaux électromagnétiques reçus de ladite portion du corps détectés, selon un codage spatial dépendant des gradients ( $G_x, G_y, G_z$ ) de ladite induction magnétique.
- 10 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel ladite séquence d'impulsions d'ondes de radiofréquence comprend une première série d'impulsions d'ondes ayant une fréquence réglée sélectivement en fonction de l'induction magnétique  $B_0$ , suivie d'une seconde série d'impulsions d'ondes dans une gamme de fréquences peu sélective réglées en fonction de l'induction magnétique  $B_0$  et du déplacement chimique.
- 15 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite zone d'étude (1) comprend un ensemble de vaisseaux sanguins.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans 20 lequel le produit de contraste est injecté avec une molécule ciblante apte à se fixer sur au moins une cible faisant partie de la zone d'étude (1).
9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel la cible est un ensemble de cellules exprimant un gène de ladite portion du corps.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, 25 comprenant une étape supplémentaire, à l'issue de l'étape /a/, d'irradiation de ladite portion du corps par un spectre de radiofréquences et de détection des fréquences de signaux électromagnétiques reçus, pour en déduire une fréquence de résonance des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique.

11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel la zone d'étude (1) comprend une zone tumorale de ladite portion du corps et dans lequel on déduit de la fréquence de résonance des protons de la zone d'étude ayant subi le déplacement chimique une indication de la concentration de produit de contraste fixé ou transitant dans la zone tumorale, cette indication étant un indice de vascularisation de ladite zone tumorale.  
5
12. Produit de contraste destiné à être injecté dans une portion au moins d'un corps (4) en vue d'une acquisition de signaux électromagnétiques depuis ladite portion du corps, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un élément apte à provoquer un déplacement chimique d'une fréquence de résonance de protons de l'hydrogène de l'eau.  
10
13. Produit de contraste selon la revendication 12, dans lequel l'élément apte à provoquer un déplacement chimique comprend un lanthanide.
14. Produit de contraste selon la revendication 13, dans lequel le lanthanide est choisi parmi l'un au moins du Dysprosium, du Praséodyme et de l'Europium.  
15
15. Produit de contraste selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, comprenant en outre une cage incorporant l'élément apte à provoquer un déplacement chimique, telle que du DOTA ou du DTPA.

1/1

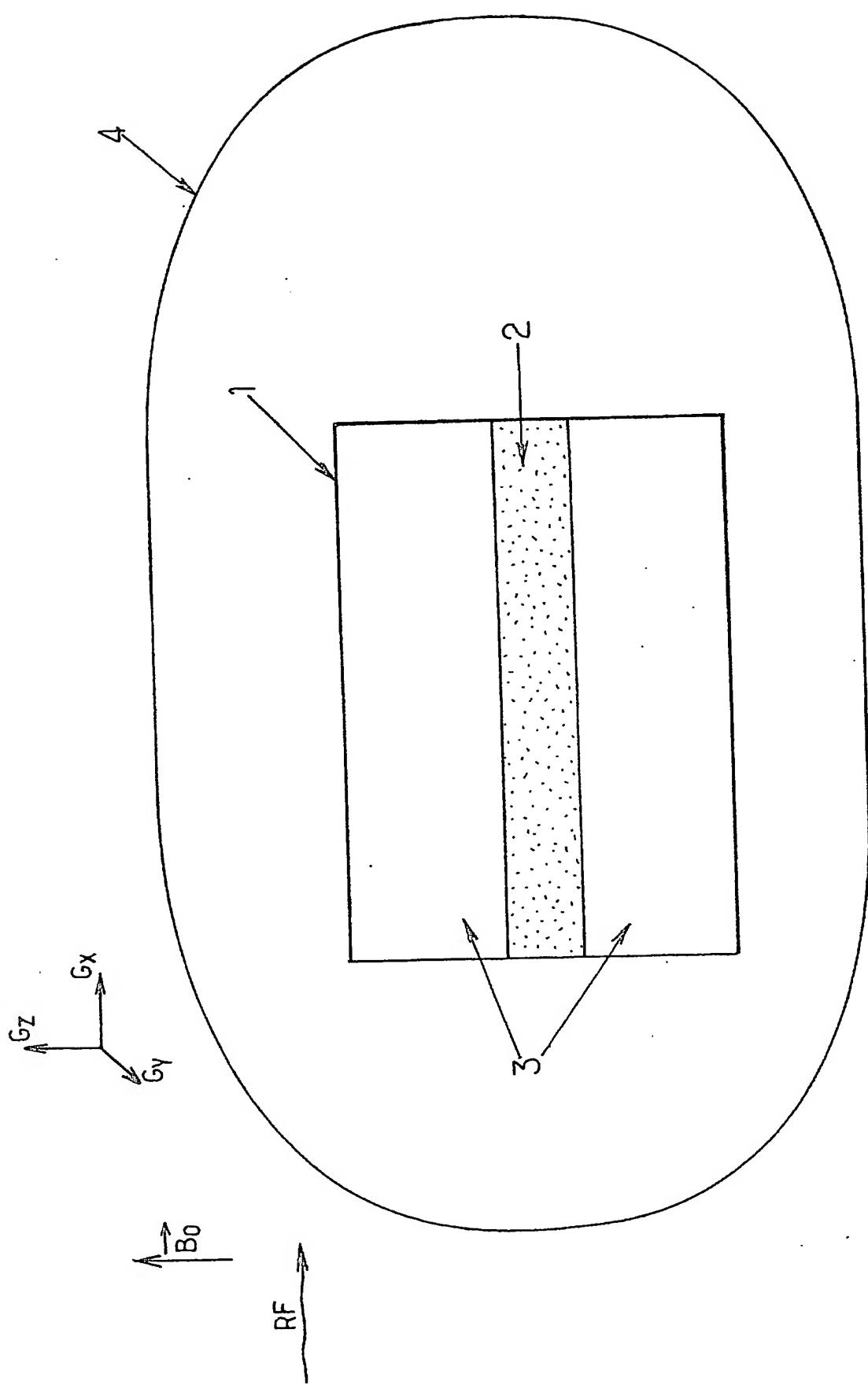


FIG. unique

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

  
N° 11235\*03

### ÉPARTEMENT DES BREVETS

6 bis, rue de Saint Pétersbourg,  
5800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.1.2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et  
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DE 1:3 W - 270591

INV

Vos références pour ce dossier (facultatif)

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

BFF020354

0215826

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION

LE(S) DEMANDEUR(S) :

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -  
UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom				
Prénoms		Jean-Michel FRANCONI		
Adresse	Rue	27, rue Charles Boubes	33700 MERIGNAC	FRANCE
	Code postal et ville	[ ]		
Société d'appartenance (facultatif)				
2 Nom				
Prénoms		Sylvain MIRAU		
Adresse	Rue	14, rue Riaud	33700 MERIGNAC	FRANCE
	Code postal et ville	[ ]		
Société d'appartenance (facultatif)				
3 Nom				
Prénoms		Eric THIAUDIERE		
Adresse	Rue	31, rue Grandier-Vazeille	33000 BORDEAUX	FRANCE
	Code postal et ville	[ ]		
Société d'appartenance (facultatif)				

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)  
DU (DES) DEMANDEUR(S)  
OU DU MANDATAIRE  
(Nom et qualité du signataire)

Le 13 décembre 2002

CABINET PLASSERAUD

Bertrand LOISEL

940311



reçue le 29/01/03

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235\*03

## DEPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

## DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2/2

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W 276501

INV

Vos références pour ce dossier (facultatif)

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

BFF020354

0215826

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE D'ACQUISITION DE SIGNAUX ELECTROMAGNETIQUES ET PRODUIT DE CONTRASTE POUR UNE TELLE ACQUISITION

LE(S) DEMANDEUR(S) :

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -  
UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX 2

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom				
Prénoms		Paul CANIONI		
Adresse	Rue	18, avenue Maurice Faye		33600 PESSAC
	Code postal et ville	[ ]		FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)				
2 Nom				
Prénoms				
Adresse	Rue	[ ]		[ ]
	Code postal et ville	[ ]		[ ]
Société d'appartenance (facultatif)				
3 Nom				
Prénoms				
Adresse	Rue	[ ]		[ ]
	Code postal et ville	[ ]		[ ]
Société d'appartenance (facultatif)				

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)

Le 13 décembre 2002

DU (DES) DEMANDEUR(S)

OU DU MANDATAIRE

(Nom et qualité du signataire)

CABINET PLASSERAUD

Bertrand LOISEL

940311